ANNEXE I
RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION

HUMALOG® flacons (40 U/ml , 10 ml)
Insuline lispro

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

HUMALOG® est une solution aqueuse stérile, limpide, incolore d'insuline lispro ([Lys (B28), Pro (B29)] analogue de l'insuline humaine, obtenue à partir de l'ADNr) de pH 7,0 à 7,8. Le nom insuline lispro est approuvé par INN, USAN et BAN.

Principe actif	Quantité par ml
insuline lispro (d'origine recombinante produite par E.COLI)	40 U

La concentration d'insuline lispro est de 1,4 mg d'insuline lispro par ml pour 40 U/ml de produit.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en flacon de 10 ml (40 U/ml d'insuline lispro) à utiliser avec une seringue appropriée.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

- Traitement des patients atteints de diabète insulino-dépendant ou insulino-nécessitant pour maintenir un équilibre glycémique normal.

- HUMALOG® est également indiqué pour la stabilisation initiale du diabète insulino-dépendant ou insulino-nécessitant.

- HUMALOG® est un analogue de l'insuline d'action rapide et peut être utilisé en association avec une insuline de plus longue durée d'action.

- HUMALOG® doit être utilisé avant le repas

- Il n'y a pas de données suffisantes sur l'utilisation chez l'enfant de moins de 12 ans.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le dosage est déterminé par le médecin, selon les besoins du patient.

HUMALOG® doit être administré par injection sous-cutanée mais peut également, bien que ceci ne soit pas conseillé, être administré par injection intramusculaire.

L'administration sous-cutanée doit être effectuée dans les bras, les cuisses, les fesses ou l'abdomen. Les points d'injection doivent varier afin de ne pas utiliser le même point d'injection plus d'une fois par mois environ.

Lors de l'injection d'HUMALOG®, s'assurer que l'aiguille n'a pas pénétré dans un vaisseau sanguin. Après injection, ne pas masser le point d'injection.

HUMALOG® agit rapidement et possède une durée d'action (2 à 5 heures) plus courte que l'insuline rapide. Cette rapidité d'action permet d'administrer HUMALOG® peu de temps avant les repas. L'évolution dans le temps de l'action de toute insuline peut varier de façon importante d'un sujet à un autre, ou à différents moments chez le même sujet. Comme pour toutes les préparations d'insuline, la durée d'action d'HUMALOG® dépend de la dose, du lieu d'injection, de la vascularisation, de la température et de l'activité physique.

HUMALOG® peut être administré en association avec une insuline de plus longue durée d'action, sur les conseils du médecin.

4.3 Contre-indications

- Hypoglycémie
- Hypersensibilité à l'insuline lispro ou à l'un de ses composants.

4.4 Mises en gardes et précautions d'emploi

Le transfert à un autre type d'insuline ou à une autre marque doit se faire uniquement sous strict contrôle médical. Le changement de concentration, de marque (fabricant), de type d'insuline (rapide, Regular, Protamine Isophane, NPH, Zinc, Long, etc...), d'espèce (animale, humaine, analogue d'insuline humaine), et/ou de méthode de fabrication (ADN recombinant vs. insuline de source animale) peut nécessiter une modification de posologie.

HUMALOG® ayant une action plus courte doit être aspiré dans la seringue en premier, afin de prévenir la contamination du flacon par de l'insuline à durée d'action plus longue. Le mélange d'insulines préparé à l'avance ou juste avant l'injection ne doit être fait que sur les conseils du médecin. Cependant, le schéma utilisé doit demeurer constant.

Les patients recevant HUMALOG® peuvent nécessiter un changement de posologie par rapport à leurs insulines habituelles. Si une adaptation posologique est nécessaire, elle peut être faite lors de la première dose ou au cours des premières semaines ou des premiers mois.

Les patients dont la glycémie s'améliore de façon importante, grâce à l'insulinothérapie intensifiée, peuvent voir disparaître certains ou tous les symptômes précurseurs de l'hypoglycémie, et doivent être informés des conséquences.

Quelques patients ayant présenté des réactions hypoglycémiques après passage d'une insuline d'origine animale à une insuline humaine ont signalé que les signes précurseurs de l'hypoglycémie étaient moins prononcés ou différents de ceux ressentis lors de leur traitement insulinique antérieur. L'hypoglycémie non corrigée ou les réactions d'hyperglycémie peuvent entraîner une perte de connaissance, un coma ou la mort.

Les besoins en insuline peuvent diminuer en présence d'une insuffisance rénale ou hépatique.

Les besoins en insuline peuvent augmenter au cours d'une maladie ou de perturbations affectives.

L'adaptation posologique peut être nécessaire si le patient augmente son activité physique ou modifie son régime habituel. L'exercice physique pratiqué juste après le repas peut augmenter le risque d'hypoglycémie.

4.5 Interactions médicamenteuses

Les besoins en insuline peuvent être augmentés par les médicaments à effet hyperglycémiant, tels que les contraceptifs oraux, les corticostéroïdes, ou les traitements substitutifs par hormone thyroïdienne, danazol, les béta 2 stimulants (ritrodine, salbutamol, terbutaline).

Les besoins en insuline peuvent diminuer en présence de médicaments à effet hypoglycémiant, tels que les hypoglycémiants oraux, les salicylés (par exemple l'aspirine), les sulfamides et certains antidépresseurs, certains inhibiteurs de l'enzyme de conversion (captopril, enalapril), les bétabloquants, l'octréotide, l'alcool.

HUMALOG® ne doit pas être mélangé avec des insulines d'origine animale.

4.6 Grossesse et allaitement

Il n'y a pas de données suffisantes sur l'utilisation d'HUMALOG® chez la femme enceinte. Il est essentiel de maintenir un bon équilibre glycémique chez la patiente traitée avec de l'insuline (diabètes insulinodépendant ou gestationnel) pendant toute la grossesse. Les besoins en insuline chutent habituellement au cours du premier trimestre et augmentent au cours des deuxièmes et troisièmes trimestres. Les patientes diabétiques doivent informer leur médecin si elles sont enceintes ou envisagent une grossesse. Une surveillance attentive de la glycémie est nécessaire pendant la grossesse.

Les patientes diabétiques allaitantes peuvent nécessiter une adaptation de la dose d'insuline, de leur régime ou des deux.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'utilisation de doses thérapeutiques correctes d'insuline n'a pas d'effets connus sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

- L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquent lors du traitement insulinique chez le patient diabétique. L'hypoglycémie sévère peut entraîner la perte de connaissance allant, dans des cas extrêmes, jusqu'à la mort.

- Une allergie locale peut survenir, et se manifester par une rougeur, un oedème et des démangeaisons au point d'injection. Cette réaction habituellement disparaît en quelques jours voires quelques semaines. Dans certains cas, cette réaction peut être liée à des facteurs autres que l'insuline, tels que des produits de nature irritante contenus dans le désinfectant cutané ou une mauvaise technique d'injection.

- L'allergie générale, moins fréquente mais potentiellement plus grave, correspond à une généralisation de l'allergie à l'insuline. Elle peut entraîner une éruption généralisée sur tout le corps, une dyspnée, une respiration sifflante, une baisse de la pression artérielle, une accélération du pouls et une transpiration. Les cas sévères d'allergie généralisée peuvent menacer le pronostic vital.

Une lipodystrophie peut apparaître au site d’injection.

4.9 Surdosage

Il n'existe aucune définition spécifique du surdosage insulinique. La glycémie résulte d'interactions complexes entre les taux d'insuline sérique, la disponibilité du glucose et autres processus métaboliques. L'hypoglycémie peut être due à un excès d'insuline ou d'insuline lispro par rapport à l'apport alimentaire et à l'effort physique.

L'hypoglycémie peut se manifester par une apathie, une confusion, des palpitations, des céphalées, des sueurs et des vomissements.

Des épisodes d'hypoglycémie légère seront compensés par l'administration orale de glucose ou d'autres produits sucrés.

Une hypoglycémie modérément sévère peut être corrigée par l'administration intramusculaire ou sous-cutanée de glucagon, suivie d'une réalimentation lorsque le patient sera suffisament rétabli. Les patients qui ne répondent pas au glucagon peuvent recevoir une solution de sérum glucosé par voie intraveineuse.

En cas de coma hypoglycémique, le glucagon devra être administré par voie intramusculaire ou sous-cutanée. Cependant, s'il n'y a pas de glucagon disponible ou si le patient n'y répond pas, on injectera une solution de sérum glucosé par voie intraveineuse. Dès que le patient aura repris connaissance , un repas lui sera donné.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

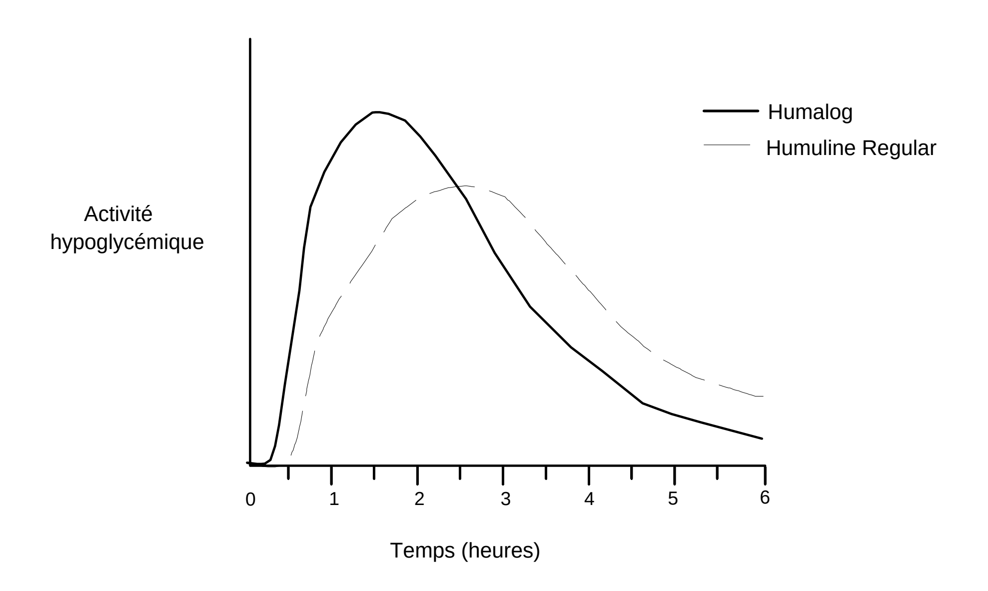
5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmaco-thérapeutique: analogue rapide de l'insuline humaine.

L'activité principale d'insuline lispro est la régulation du métabolisme glucidique.

De plus, les insulines possèdent plusieurs actions anaboliques et anti-cataboliques dans différents tissus. Dans le tissu musculaire, ces effets comprennent une augmentation de la synthèse de glycogène, d'acides gras, de glycérol, de protéines, et une augmentation de la fixation des acides aminés ainsi qu'une diminution de la glycogénolyse, de la glycogénèse, de la cétogénèse, de la lipolyse, du catabolisme protéique et de l'élimination des acides aminés.

HUMALOG® possède un délai d'action rapide (environ 15 minutes), permettant ainsi son administration peu de temps avant les repas (dans les 15 minutes précédant le repas), par rapport à l'insuline rapide (30 à 45 minutes avant). HUMALOG® agit rapidement et possède une durée d'action plus courte (2 à 5 heures) que l'insuline rapide. Comme pour toutes les préparations d'insuline, l'action d'HUMALOG® en fonction du temps peut varier d'un sujet à l'autre ou d'une fois sur l'autre chez un même sujet ; elle dépend du site d'injection, de la vascularisation, de la température et de l'activité physique. Le schéma suivant montre le profil d'activité typique, après injection sous-cutanée.



La représentation ci-dessus reflète la quantité relative de glucose, en fonction du temps, nécessaire pour maintenir la glycémie proche de la valeur à jeun, et est un indicateur de l'effet de ces insulines sur le métabolisme du glucose en fonction du temps.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique d'HUMALOG® révèle une absorption rapide et un pic sanguin atteint 30 à 70 minutes après l'administration sous-cutanée. Quant à l'étude de la signification clinique de cette cinétique, il plus approprié d'examiner les courbes d'utilisation du glucose (présentées au paragraphe 5.1).

5.3 Données de sécurité précliniques

Dans les tests *in vitro*, y compris la fixation sur les récepteurs à insuline et les effets sur les cellules en phase de croissance, HUMALOG® s'est comporté de façon très semblable à l'insuline humaine. Des études portant sur la dissociation de la liaison d'HUMALOG® au récepteur à l'insuline ont montrées qu'elle est équivalente à celle de l'insuline humaine.
Les études de toxicologie aiguë, à un mois et à 12 mois n'ont pas permis de mettre en évidence d'effets toxiques significatifs.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chaque flacon contient de l'insuline lispro ainsi que les excipients suivants ayant un rôle de :
(a) méta-Crésol [3,15 mg/ml] : conservateur,
(b) glycérol : agent isotonique
(c) hydrogenophosphate de sodium : tampon
(d) oxyde de zinc : stabilisant
(e) eau pour préparation injectable : véhicule
(f) acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium : ajustement du pH

6.2 Incompatibilités

HUMALOG® ne doit pas être mélangé avec des préparations d'insuline d'origine animale.

6.3 Durée de conservation

- Deux ans dans les conditions de conservation appropriées.
- Après ouverture, la durée de conservation est de 28 jours.

6.4 Précautions spéciales de conservation

HUMALOG® doit être conservé au réfrigérateur entre +2° et +8°C, et ne doit être ni congelé ni exposé à une chaleur excessive ou au soleil.
S'il est impossible de le conserver au réfrigérateur, le flacon en cours d'utilisation peut être conservé à température inférieure à 30° pendant 28 jours et à l'abri de la chaleur et de la lumière directe.

6.5 Nature et contenance du récipient

La solution est remplie aseptiquement dans des flacons en verre de Type I. Le verre répond aux exigences de la Pharmacopée Européenne. Les récipients sont ensuite scellés par un bouchon en butyl ou halobutyl. Une émulsion de diméthicone ou de silicone peut être utilisée pour traiter le bouchon du flacon. Les systèmes de fermeture sont scellés par des capsules en aluminium.

6.6 Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation

a) Préparation d'une dose

Examiner la solution d'HUMALOG®. Elle doit être limpide et incolore. Ne pas utiliser la solution d'HUMALOG® si elle apparaît trouble, épaissie ou légèrement colorée, ou si elle présente des particules visibles.

a) HUMALOG®

1. Se laver les mains.

2. S'il s'agit d'un flacon neuf, retirer la capsule de protection en plastique, mais **ne pas** retirer le bouchon.

3. Si le schéma thérapeutique nécessite l'injection simultanée d'insuline classique et d'HUMALOG®, les deux produits peuvent être mélangés dans la même seringue.

4. Aspirer dans la seringue un volume d'air égal à celui de la dose prescrite d'HUMALOG®.
   Essuyer l'extrémité supérieure du flacon avec un coton imbibé d'alcool. Insérer l'aiguille dans le bouchon en caoutchouc du flacon d'HUMALOG® et injecter l'air dans le flacon.

5. Renverser le flacon et la seringue. Tenir le flacon et la seringue fermement dans une main.

6. En s'assurant que la pointe de l'aiguille se trouve dans la solution d'HUMALOG®, aspirer la dose correcte dans la seringue.

7. Avant de retirer l'aiguille du flacon, vérifier que la seringue ne contient pas de bulles d'air qui pourraient réduire la quantité d'HUMALOG®. En cas de présence de bulles, tenir la seringue droite et tapoter sur les côtés jusqu'à ce que les bulles d'air remontent. Les chasser à l'aide du piston et aspirer la dose correcte.

8. Retirer l'aiguille du flacon et poser la seringue à plat en s'assurant que rien n'est en contact avec l'aiguille.

b) <u>Préparation d'un mélange d'HUMALOG® et d'une insuline humaine à action plus prolongée</u>

1. HUMALOG® ne doit être mélangé avec des insulines humaines à action plus prolongée que sur les conseils d'un médecin.

2. Aspirer dans la seringue un volume d'air égal au volume à injecter d'insuline à action prolongée.
   Insérer l'aiguille dans le flacon d'insuline à action prolongée et injecter l'air.
   Retirer l'aiguille.

3. Puis, injecter de l'air de la même façon dans le flacon d'HUMALOG®, mais **ne pas** retirer l'aiguille.

4. Renverser le flacon et la seringue.

5. En s'assurant que la pointe de l'aiguille se trouve dans la solution d'HUMALOG®, aspirer la dose correcte dans la seringue.

6. Avant de retirer l'aiguille du flacon, vérifier que la seringue ne contient pas de bulles d'air qui pourraient réduire la quantité d'HUMALOG. En cas de présence de bulles, tenir la seringue droite et tapoter sur les côtés jusqu'à ce que les bulles d'air remontent. Les chasser à l'aide du piston et aspirer la dose correcte.

7. Retirer l'aiguille du flacon d'HUMALOG® et l'insérer dans le flacon d'insuline à action prolongée. Retourner le flacon et la seringue. Tenir le flacon et la seringue fermement dans une main et agiter doucement. S'assurer que la pointe de l'aiguille plonge dans la solution d'insuline, puis retirer la dose d'insuline à action prolongée.

8. Retirer l'aiguille du flacon et poser la seringue à plat en s'assurant que rien n'entre en contact avec l'aiguille.

c) <u>Mélange d'insuline</u>

Ne pas mélanger les insulines flacons avec les insulines cartouches.

6.7. Nom et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Eli LILLY Nederland B.V,
Kritjtwal 17 - 23
3432 ZT Nieuwegein
Netherlands

7. NUMERO D' AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

8. DATE D'APPROBATION / REVISIONDU RCP

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION

HUMALOG® flacons (100 U/ml, 10 ml)
Insuline lispro

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

HUMALOG® est une solution aqueuse stérile, limpide, incolore d'insuline lispro ([Lys (B28), Pro (B29)] analogue de l'insuline humaine, obtenue à partir de l'ADNr) de pH 7,0 à 7,8. Le nom insuline lispro est approuvé par INN, USAN et BAN.

Principe actif	Quantité par ml
insuline lispro (d'origine recombinante produite par E.COLI)	100 U

La concentration d'insuline lispro est de 3,5 mg d'insuline par ml pour 100 U/ml de produit.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en un flacon de 10 ml (100 U/ml d'insuline lispro) à utiliser avec une seringue appropriée.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

- Traitement des patients atteints de diabète insulino-dépendant ou insulino-nécessitant pour maintenir un équilibre glycémique normal.

- HUMALOG® est également indiqué pour la stabilisation initiale du diabète insulino-dépendant ou insulino-nécessitant.

- HUMALOG® est un analogue de l'insuline d'action rapide et peut être utilisé en association avec une insuline de plus longue durée d'action.

- HUMALOG® doit être utilisé avant le repas

- Il n'y a pas de données suffisantes sur l'utilisation chez l'enfant de moins de 12 ans.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le dosage est déterminé par le médecin, selon les besoins du patient.

HUMALOG® doit être administré par injection sous-cutanée mais peut également, bien que ceci ne soit pas conseillé, être administré par injection intramusculaire.

L'administration sous-cutanée doit être effectuée dans les bras, les cuisses, les fesses ou l'abdomen. Les points d'injection doivent varier afin de ne pas utiliser le même point d'injection plus d'une fois par mois environ.

Lors de l'injection d'HUMALOG®, s'assurer que l'aiguille n'a pas pénétré dans un vaisseau sanguin. Après injection, ne pas masser le point d'injection.

HUMALOG® agit rapidement et possède une durée d'action (2 à 5 heures) plus courte que l'insuline rapide. Cette rapidité d'action permet d'administrer HUMALOG® peu de temps avant les repas. L'évolution dans le temps de l'action de toute insuline peut varier de façon importante d'un sujet à un autre, ou à différents moments chez le même sujet. Comme pour toutes les préparations d'insuline, la durée d'action d'HUMALOG® dépend de la dose, du lieu d'injection, de la vascularisation, de la température et de l'activité physique.

HUMALOG® peut être administré en association avec une insuline de plus longue durée d'action, sur les conseils du médecin.

4.3 Contre-indications

- Hypoglycémie
- Hypersensibilité à l'insuline lispro ou à l'un de ses composants.

4.4 Mises en garde et précautions d'emploi

Le transfert à un autre type d'insuline ou à une autre marque doit se faire uniquement sous strict contrôle médical. Le changement de concentration, de marque (fabricant), de type d'insuline (rapide, Regular, Protamine Isophane, NPH, Zinc, Long etc...), d'espèce (animale, humaine, analogue d'insuline humaine), et/ou de méthode de fabrication (ADN recombinant vs. insuline de source animale) peut nécessiter une modification de posologie.

HUMALOG® ayant une action plus courte doit être aspiré dans la seringue en premier, afin de prévenir la contamination du flacon par de l'insuline à durée d'action plus longue. Le mélange d'insulines préparé à l'avance ou juste avant l'injection ne doit être fait que sur les conseils du médecin. Cependant, le schéma utilisé doit demeurer constant.

Les patients recevant HUMALOG® peuvent nécessiter un changement de posologie par rapport à leurs insulines habituelles. Si une adaptation posologique est nécessaire, elle peut être faite lors de la première dose ou au cours des premières semaines ou des premiers mois.

Les patients dont la glycémie s'améliore de façon importante, grâce à l'insulinothérapie intensifiée, peuvent voir disparaître certains ou tous les symptômes précurseurs de l'hypoglycémie, et doivent être informés des conséquences.

Quelques patients ayant présenté des réactions hypoglycémiques après passage d'une insuline d'origine animale à une insuline humaine ont signalé que les signes précurseurs de l'hypoglycémie étaient moins prononcés ou différents de ceux ressentis lors de leur traitement insulinique antérieur. L'hypoglycémie non corrigée ou les réactions d'hyperglycémie peuvent entraîner une perte de connaissance, un coma ou la mort.

Les besoins en insuline peuvent diminuer en présence d'une insuffisance rénale ou hépatique.

Les besoins en insuline peuvent augmenter au cours d'une maladie ou de perturbations affectives.

L'adaptation posologique peut être nécessaire si le patient augmente son activité physique ou modifie son régime habituel. L'exercice physique pratiqué juste après le repas peut augmenter le risque d'hypoglycémie.

4.5 Interactions médicamenteuses

Les besoins en insuline peuvent être augmentés par les médicaments à effet hyperglycémiant, tels que les contraceptifs oraux, les corticostéroïdes, ou les traitements substitutifs par hormone thyroïdienne, danazol, les béta 2 stimulants (ritrodine, salbutamol, terbutaline).

Les besoins en insuline peuvent diminuer en présence de médicaments à effet hypoglycémiant, tels que les hypoglycémiants oraux, les salicylés (par exemple l'aspirine), les sulfamides et certains antidépresseurs, certains inhibiteurs de l'enzyme de conversion (captopril, enalapril), les bétabloquants, l'octréotide, l'alcool.

HUMALOG® ne doit pas être mélangé avec des insulines d'origine animale.

4.6 Grossesse et allaitement

Il n'y a pas de données suffisantes sur l'utilisation d'HUMALOG® chez la femme enceinte. Il est essentiel de maintenir un bon équilibre glycémique chez la patiente traitée avec de l'insuline (diabètes insulinodépendant ou gestationnel) pendant toute la grossesse. Les besoins en insuline chutent habituellement au cours du premier trimestre et augmentent au cours des deuxièmes et troisièmes trimestres. Les patientes diabétiques doivent informer leur médecin si elles sont enceintes ou envisagent une grossesse. Une surveillance attentive de la glycémie est nécessaire pendant la grossesse.

Les patientes diabétiques allaitantes peuvent nécessiter une adaptation de la dose d'insuline, de leur régime ou des deux.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'utilisation de doses thérapeutiques correctes d'insuline n'a pas d'effets connus sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

- L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquent lors du traitement insulinique chez le patient diabétique. L'hypoglycémie sévère peut entraîner la perte de connaissance allant, dans des cas extrêmes, jusqu'à la mort.

- Une allergie locale peut survenir, et se manifester par une rougeur, un oedème et des démangeaisons au point d'injection. Cette réaction habituellement disparaît en quelques jours voires quelques semaines. Dans certains cas, cette réaction peut être liée à des facteurs autres que l'insuline, tels que des produits de nature irritante contenus dans le désinfectant cutané ou une mauvaise technique d'injection.

- L'allergie générale, moins fréquente mais potentiellement plus grave, correspond à une généralisation de l'allergie à l'insuline. Elle peut entraîner une éruption généralisée sur tout le corps, une dyspnée, une respiration sifflante, une baisse de la pression artérielle, une accélération du pouls et une transpiration. Les cas sévères d'allergie généralisée peuvent menacer le pronostic vital.

Une lipodystrophie peut apparaître au site d'injection.

4.9 Surdosage

Il n'existe aucune définition spécifique du surdosage insulinique. La glycémie résulte d'interactions complexes entre les taux d'insuline sérique, la disponibilité du glucose et autres processus métaboliques. L'hypoglycémie peut être due à un excès d'insuline ou d'insuline lispro par rapport à l'apport alimentaire et à l'effort physique.

L'hypoglycémie peut se manifester par une apathie, une confusion, des palpitations, des céphalées, des sueurs et des vomissements.

Des épisodes d'hypoglycémie légère seront compensés par l'administration orale de glucose ou d'autres produits sucrés.

Une hypoglycémie modérément sévère peut être corrigée par l'administration intramusculaire ou sous-cutanée de glucagon, suivie d'une réalimentation lorsque le patient sera suffisament rétabli. Les patients qui ne répondent pas au glucagon peuvent recevoir une solution de sérum glucosé par voie intraveineuse.

En cas de coma hypoglycémique, le glucagon devra être administré par voie intramusculaire ou sous-cutanée. Cependant, s'il n'y a pas de glucagon disponible ou si le patient n'y répond pas, on injectera une solution de sérum glucosé par voie intraveineuse. Dès que le patient aura repris connaissance , un repas lui sera donné.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

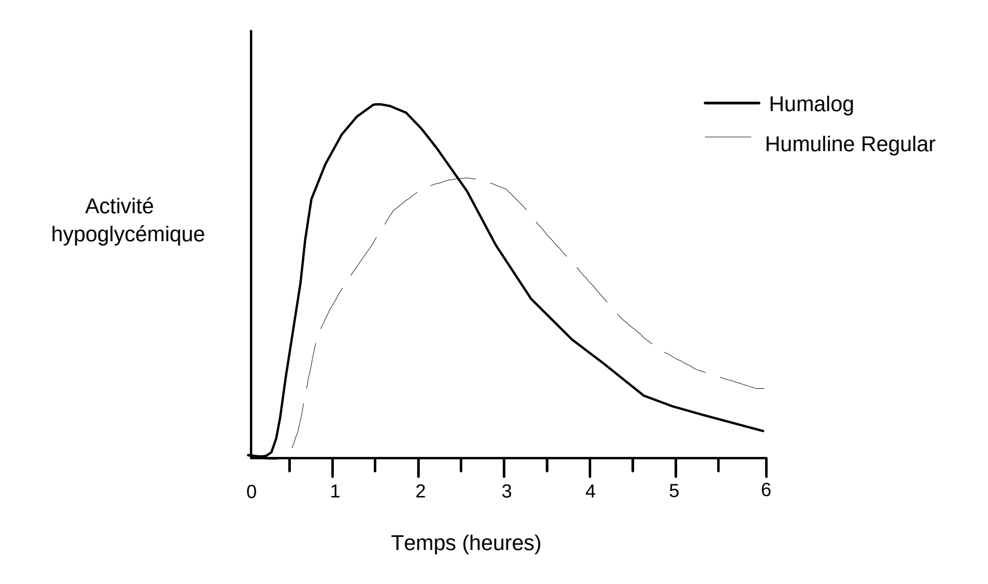
5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmaco-thérapeutique: analogue rapide de l'insuline humaine.

L'activité principale d'insuline lispro est la régulation du métabolisme glucidique.

De plus, les insulines possèdent plusieurs actions anaboliques et anti-cataboliques dans différents tissus. Dans le tissu musculaire, ces effets comprennent une augmentation de la synthèse de glycogène, d'acides gras, de glycérol, de protéines, et une augmentation de la fixation des acides aminés ainsi qu'une diminution de la glycogénolyse, de la glycogénèse, de la cétogénèse, de la lipolyse, du catabolisme protéique et de l'élimination des acides aminés.

HUMALOG® possède un délai d'action rapide (environ 15 minutes), permettant ainsi son administration peu de temps avant les repas (dans les 15 minutes précédant le repas), par rapport à l'insuline rapide (30 à 45 minutes avant). HUMALOG® agit rapidement et possède une durée d'action plus courte (2 à 5 heures) que l'insuline rapide. Comme pour toutes les préparations d'insuline, l'action d'HUMALOG® en fonction du temps peut varier d'un sujet à l'autre ou d'une fois sur l'autre chez un même sujet ; elle dépend du site d'injection, de la vascularisation, de la température et de l'activité physique. Le schéma suivant montre le profil d'activité typique, après injection sous-cutanée.



La représentation ci-dessus reflète la quantité relative de glucose, en fonction du temps, nécessaire pour maintenir la glycémie proche de la valeur à jeun, et est un indicateur de l'effet de ces insulines sur le métabolisme du glucose en fonction du temps.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique d'HUMALOG® révèle une absorption rapide et un pic sanguin atteint 30 à 70 minutes après l'administration sous-cutanée. Quant à l'étude de la signification clinique de cette cinétique, il plus approprié d'examiner les courbes d'utilisation du glucose (présentées au paragraphe 5.1).

5.3 Données de sécurité précliniques

Dans les tests *in vitro*, y compris la fixation sur les récepteurs à insuline et les effets sur les cellules en phase de croissance, HUMALOG® s'est comporté de façon très semblable à l'insuline humaine. Des études portant sur la dissociation de la liaison d'HUMALOG® au récepteur à l'insuline ont montrées qu'elle est équivalente à celle de l'insuline humaine.
Les études de toxicologie aiguë, à un mois et à 12 mois n'ont pas permis de mettre en évidence d'effets toxiques significatifs.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chaque flacon contient de l'insuline lispro ainsi que les excipients suivants ayant un rôle de :
(a) méta-Crésol [3,15 mg/ml] : conservateur,
(b) glycérol : agent isotonique
(c) hydrogenophosphate de sodium: tampon
(d) oxyde de zinc : stabilisant
(e) eau pour préparation injectable : véhicule
(f) acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium : ajustement du pH

6.2 Incompatibilités

HUMALOG® ne doit pas être mélangé avec des préparations d'insuline d'origine animale.

6.3 Durée de conservation

- Deux ans dans les conditions de conservation appropriées.
- Après ouverture, la durée de conservation est de 28 jours.

6.4 Précautions spéciales de conservation

HUMALOG® doit être conservé au réfrigérateur entre +2° et +8°C, et ne doit être ni congelé ni exposé à une chaleur excessive ou au soleil.
S'il est impossible de le conserver au réfrigérateur, le flacon en cours d'utilisation peut être conservé à température inférieure à 30° pendant 28 jours et à l'abri de la chaleur et de la lumière directe.

6.5 Nature et contenance du récipient

La solution est remplie aseptiquement dans des flacons en verre de Type I. Le verre répond aux exigences de la Pharmacopée Européenne. Les récipients sont ensuite scellés par un bouchon en butyl ou halobutyl. Une émulsion de diméthicone ou de silicone peut être utilisée pour traiter le bouchon du flacon. Les systèmes de fermeture sont scellés par des capsules en aluminium.

6.6 Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation

a) Préparation d'une dose

Examiner la solution d'HUMALOG®. Elle doit être limpide et incolore. Ne pas utiliser la solution d'HUMALOG® si elle apparaît trouble, épaissie ou légèrement colorée, ou si elle présente des particules visibles.

a) HUMALOG®

1. Se laver les mains.

2. S'il s'agit d'un flacon neuf, retirer la capsule de protection en plastique, mais **ne pas** retirer le bouchon.

3. Si le schéma thérapeutique nécessite l'injection simultanée d'insuline classique et d'HUMALOG®, les deux produits peuvent être mélangés dans la même seringue.

4. Aspirer dans la seringue un volume d'air égal à celui de la dose prescrite d'HUMALOG®.
Essuyer l'extrémité supérieure du flacon avec un coton imbibé d'alcool.
Insérer l'aiguille dans le bouchon en caoutchouc du flacon d'HUMALOG® et injecter l'air dans le flacon.

5. Renverser le flacon et la seringue. Tenir le flacon et la seringue fermement dans une main.

6. En s'assurant que la pointe de l'aiguille se trouve dans la solution d'HUMALOG®, aspirer la dose correcte dans la seringue.

7. Avant de retirer l'aiguille du flacon, vérifier que la seringue ne contient pas de bulles d'air qui pourraient réduire la quantité d'HUMALOG®. En cas de présence de bulles, tenir la seringue droite et tapoter sur les côtés jusqu'à ce que les bulles d'air remontent. Les chasser à l'aide du piston et aspirer la dose correcte.

8. Retirer l'aiguille du flacon et poser la seringue à plat en s'assurant que rien n'est en contact avec l'aiguille.

b) Préparation d'un mélange d'HUMALOG® et d'une insuline humaine à action plus prolongée

1. HUMALOG® ne doit être mélangé avec des insulines humaines à action plus prolongée que sur les conseils d'un médecin.

2. Aspirer dans la seringue un volume d'air égal au volume à injecter d'insuline à action prolongée.
Insérer l'aiguille dans le flacon d'insuline à action prolongée et injecter l'air.
Retirer l'aiguille.

3. Puis, injecter de l'air de la même façon dans le flacon d'HUMALOG®, mais **ne pas** retirer l'aiguille.

4. Renverser le flacon et la seringue.

5. En s'assurant que la pointe de l'aiguille se trouve dans la solution d'HUMALOG®, aspirer la dose correcte dans la seringue.

6. Avant de retirer l'aiguille du flacon, vérifier que la seringue ne contient pas de bulles d'air qui pourraient réduire la quantité d'HUMALOG. En cas de présence de bulles, tenir la seringue droite et tapoter sur les côtés jusqu'à ce que les bulles d'air remontent. Les chasser à l'aide du piston et aspirer la dose correcte.

7. Retirer l'aiguille du flacon d'HUMALOG® et l'insérer dans le flacon d'insuline à action prolongée. Retourner le flacon et la seringue. Tenir le flacon et la seringue fermement dans une main et agiter doucement. S'assurer que la pointe de l'aiguille plonge dans la solution d'insuline, puis retirer la dose d'insuline à action prolongée.

8. Retirer l'aiguille du flacon et poser la seringue à plat en s'assurant que rien n'entre en contact avec l'aiguille.

c) Mélange d'insuline

Ne pas mélanger les insulines flacons avec les insulines cartouches.

6.7 Nom et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Eli LILLY Nederland B.V,
Kritjtwal 17 - 23
3432 ZT Nieuwegein
Netherlands

7. NUMÉRO D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

8. DATE D'APPROBATION / REVISION DU RCP

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION

HUMALOG® cartouches (100 U/ml , 1,5 ml)
Insuline lispro

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

HUMALOG® est une solution aqueuse stérile, limpide, incolore d'insuline lispro ([Lys (B28), Pro (B29)] analogue de l'insuline humaine, obtenue à partir de l'ADNr) de pH 7,0 à 7,8. Le nom insuline lispro est approuvé par INN, USAN et BAN.

Principe actif	Quantité par ml
insuline lispro (d'origine recombinante produite par E.COLI)	100 U

La concentration d'insuline lispro est de 3,5 mg d'insuline par ml pour 100 U/ml de produit.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en cartouche de 1,5 ml (100 U/ml d'insuline lispro) à utiliser avec un système d'injection adapté (stylo B-D, B-D Pen, B-D Pen +, (B-D Pen Ultra), Lilly-Diapen I ou Lilly-Diapen II), pour administration par voie sous-cutanée.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

- Traitement des patients atteints de diabète insulino-dépendant ou insulino-nécessitant pour maintenir un équilibre glycémique normal.

- HUMALOG® est également indiqué pour la stabilisation initiale du diabète insulino-dépendant ou insulino-nécessitant.

- HUMALOG® est un analogue de l'insuline d'action rapide et peut être utilisé en association avec une insuline de plus longue durée d'action.

- HUMALOG® doit être utilisé avant le repas

-Il n'y a pas de données suffisantes sur l'utilisation chez les enfants de moins de 12 ans.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le dosage est déterminé par le médecin, selon les besoins du patient.

HUMALOG® doit être administré par injection sous-cutanée mais peut également, bien que ceci ne soit pas conseillé, être administré par injection intramusculaire.

L'administration sous-cutanée doit être effectuée dans les bras, les cuisses, les fesses ou l'abdomen. Les points d'injection doivent varier afin de ne pas utiliser le même point d'injection plus d'une fois par mois environ.

Lors de l'injection d'HUMALOG®, s'assurer que l'aiguille n'a pas pénétré dans un vaisseau sanguin. Après injection, ne pas masser le point d'injection.

HUMALOG® agit rapidement et possède une durée d'action (2 à 5 heures) plus courte que l'insuline rapide. Cette rapidité d'action permet d'administrer HUMALOG® peu de temps avant les repas. L'évolution dans le temps de l'action de toute insuline peut varier de façon importante d'un sujet à un autre, ou à différents moments chez le même sujet. Comme pour toutes les préparations d'insuline, la durée d'action d'HUMALOG® dépend de la dose, du lieu d'injection, de la vascularisation, de la température et de l'activité physique.

HUMALOG® peut être administré en association avec une insuline de plus longue durée d'action, sur les conseils du médecin.

4.3 Contre-indications

- Hypoglycémie
- Hypersensibilité à l'insuline lispro ou à l'un de ses composants.

4.4 Mises en garde et précautions d'emploi

Le transfert à un autre type d'insuline ou à une autre marque doit se faire uniquement sous strict contrôle médical. Le changement de concentration, de marque (fabricant), de type d'insuline (rapide, Regular, Protamine Isophane, NPH, Zinc, Long, etc...), d'espèce (animale, humaine, analogue d'insuline humaine), et/ou de méthode de fabrication (ADN recombinant vs. insuline de source animale) peut nécessiter une modification de posologie.

Les patients recevant HUMALOG® peuvent nécessiter un changement de posologie par rapport à leurs insulines habituelles. Si une adaptation posologique est nécessaire, elle peut être faite lors de la première dose ou au cours des premières semaines ou des premiers mois.

Les patients dont la glycémie s'améliore de façon importante, grâce à l'insulinothérapie intensifiée, peuvent voir disparaître certains ou tous les symptômes précurseurs de l'hypoglycémie, et doivent être informés des conséquences.

Quelques patients ayant présenté des réactions hypoglycémiques après passage d'une insuline d'origine animale à une insuline humaine ont signalé que les signes précurseurs de l'hypoglycémie étaient moins prononcés ou différents de ceux ressentis lors de leur traitement insulinique antérieur. L'hypoglycémie non corrigée ou les réactions d'hyperglycémie peuvent entraîner une perte de connaissance, un coma ou la mort.

Les besoins en insuline peuvent diminuer en présence d'une insuffisance rénale ou hépatique.

Les besoins en insuline peuvent augmenter au cours d'une maladie ou de perturbations affectives.

L'adaptation posologique peut être nécessaire si le patient augmente son activité physique ou modifie son régime habituel. L'exercice physique pratiqué juste après le repas peut augmenter le risque d'hypoglycémie.

4.5 Interactions médicamenteuses

Les besoins en insuline peuvent être augmentés par les médicaments à effet hyperglycémiant, tels que les contraceptifs oraux, les corticostéroïdes, ou les traitements substitutifs par hormone thyroïdienne, danazol, les béta 2 stimulants (ritrodine, salbutamol, terbutaline).

Les besoins en insuline peuvent diminuer en présence de médicaments à effet hypoglycémiant, tels que les hypoglycémiants oraux, les salicylés (par exemple l'aspirine), les sulfamides et certains antidépresseurs, certains inhibiteurs de l'enzyme de conversion (captopril, enalapril), les bétabloquants, l'octréotide, l'alcool.

HUMALOG® ne doit pas être mélangé avec des insulines d'origine animale.

4.6 Grossesse et allaitement

Il n'y a pas de données suffisantes sur l'utilisation d'HUMALOG® chez la femme enceinte. Il est essentiel de maintenir un bon équilibre glycémique chez la patiente traitée avec de l'insuline (diabètes insulinodépendant ou gestationnel) pendant toute la grossesse. Les besoins en insuline chutent habituellement au cours du premier trimestre et augmentent au cours des deuxièmes et troisièmes trimestres. Les patientes diabétiques doivent informer leur médecin si elles sont enceintes ou envisagent une grossesse. Une surveillance attentive de la glycémie est nécessaire pendant la grossesse.

Les patientes diabétiques allaitantes peuvent nécessiter une adaptation de la dose d'insuline, de leur régime ou des deux.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'utilisation de doses thérapeutiques correctes d'insuline n'a pas d'effets connus sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

- L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquent lors du traitement insulinique chez le patient diabétique. L'hypoglycémie sévère peut entraîner la perte de connaissance allant, dans des cas extrêmes, jusqu'à la mort.

- Une allergie locale peut survenir, et se manifester par une rougeur, un oedème et des démangeaisons au point d'injection. Cette réaction habituellement disparaît en quelques jours voires quelques semaines. Dans certains cas, cette réaction peut être liée à des facteurs autres que l'insuline, tels que des produits de nature irritante contenus dans le désinfectant cutané ou une mauvaise technique d'injection.

- L'allergie générale, moins fréquente mais potentiellement plus grave, correspond à une généralisation de l'allergie à l'insuline. Elle peut entraîner une éruption généralisée sur tout le corps, une dyspnée, une respiration sifflante, une baisse de la pression artérielle, une accélération du pouls et une transpiration. Les cas sévères d'allergie généralisée peuvent menacer le pronostic vital.

- Une lipodystrophie peut apparaître au site d'injection.

4.9 Surdosage

Il n'existe aucune définition spécifique du surdosage insulinique. La glycémie résulte d'interactions complexes entre les taux d'insuline sérique, la disponibilité du glucose et autres processus métaboliques. L'hypoglycémie peut être due à un excès d'insuline ou d'insuline lispro par rapport à l'apport alimentaire et à l'effort physique.

L'hypoglycémie peut se manifester par une apathie, une confusion, des palpitations, des céphalées, des sueurs et des vomissements.

Des épisodes d'hypoglycémie légère seront compensés par l'administration orale de glucose ou d'autres produits sucrés.

Une hypoglycémie modérément sévère peut être corrigée par l'administration intramusculaire ou sous-cutanée de glucagon, suivie d'une réalimentation lorsque le patient sera suffisament rétabli. Les patients qui ne répondent pas au glucagon peuvent recevoir une solution de sérum glucosé par voie intraveineuse.

En cas de coma hypoglycémique, le glucagon devra être administré par voie intramusculaire ou sous-cutanée. Cependant, s'il n'y a pas de glucagon disponible ou si le patient n'y répond pas, on injectera une solution de sérum glucosé par voie intraveineuse. Dès que le patient aura repris connaissance , un repas lui sera donné.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

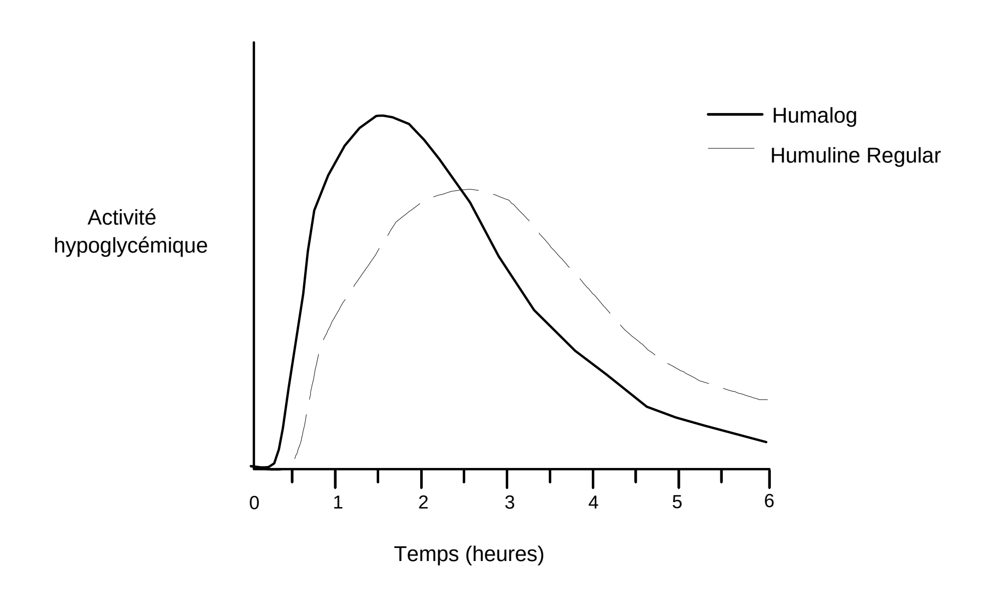
5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmaco-thérapeutique: analogue rapide de l'insuline humaine.

L'activité principale d'insuline lispro est la régulation du métabolisme glucidique.

De plus, les insulines possèdent plusieurs actions anaboliques et anti-cataboliques dans différents tissus. Dans le tissu musculaire, ces effets comprennent une augmentation de la synthèse de glycogène, d'acides gras, de glycérol, de protéines, et une augmentation de la fixation des acides aminés ainsi qu'une diminution de la glycogénolyse, de la glycogénèse, de la cétogénèse, de la lipolyse, du catabolisme protéique et de l'élimination des acides aminés.

HUMALOG® possède un délai d'action rapide (environ 15 minutes), permettant ainsi son administration peu de temps avant les repas (dans les 15 minutes précédant le repas), par rapport à l'insuline rapide (30 à 45 minutes avant). HUMALOG® agit rapidement et possède une durée d'action plus courte (2 à 5 heures) que l'insuline rapide. Comme pour toutes les préparations d'insuline, l'action d'HUMALOG® en fonction du temps peut varier d'un sujet à l'autre ou d'une fois sur l'autre chez un même sujet ; elle dépend du site d'injection, de la vascularisation, de la température et de l'activité physique. Le schéma suivant montre le profil d'activité typique, après injection sous-cutanée.



La représentation ci-dessus reflète la quantité relative de glucose, en fonction du temps, nécessaire pour maintenir la glycémie proche de la valeur à jeun, et est un indicateur de l'effet de ces insulines sur le métabolisme du glucose en fonction du temps.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique d'HUMALOG® révèle une absorption rapide et un pic sanguin atteint 30 à 70 minutes après l'administration sous-cutanée. Quant à l'étude de la signification clinique de cette cinétique, il plus approprié d'examiner les courbes d'utilisation du glucose (présentées au paragraphe 5.1).

5.3 Données de sécurité précliniques

Dans les tests *in vitro*, y compris la fixation sur les récepteurs à insuline et les effets sur les cellules en phase de croissance, HUMALOG® s'est comporté de façon très semblable à l'insuline humaine. Des études portant sur la dissociation de la liaison d'HUMALOG® au récepteur à l'insuline ont montrées qu'elle est équivalente à celle de l'insuline humaine.
Les études de toxicologie aiguë, à un mois et à 12 mois n'ont pas permis de mettre en évidence d'effets toxiques significatifs.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chaque cartouche contient de l'insuline lispro ainsi que les excipients suivants ayant un rôle de :
(a) méta-Crésol [3,15 mg/ml] : conservateur,
(b) glycérol : agent isotonique
(c) hydrogenophosphate de sodium : tampon
(d) oxyde de zinc : stabilisant
(e) eau pour préparation injectable : véhicule
(f) acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium : ajustement du pH

6.2 Incompatibilités

HUMALOG® ne doit pas être mélangé avec des préparations d'insuline d'origine animale.

6.3 Durée de conservation

- Deux ans dans les conditions de conservation appropriées.
- Après ouverture, la durée de conservation est de 28 jous.

6.4 Précautions spéciales de conservation

HUMALOG® doit être conservé au réfrigérateur entre +2° et +8°C, et ne doit être ni congelé ni exposé à une chaleur excessive ou au soleil.
S'il est impossible de la conserver au réfrigérateur, la cartouche en cours d'utilisation peut être conservée à température inférieure à 30° pendant 28 jours et à l'abri de la chaleur et de la lumière directe.
En cours d'utilisation, la cartouche insérée dans le stylo n'a pas besoin d'être conservée au réfrigérateur.

6.5 Nature et contenance du récipient

La solution est remplie aseptiquement dans des cartouches en verre de Type I. Le verre répond aux exigences de la Pharmacopée Européenne. Les récipients sont ensuite scellés par des capsules jointées en butyl ou halobutyl et des joints de piston. Une émulsion de diméthicone ou de silicone peut être utilisée pour traiter le piston de la cartouche et/ou la cartouche en verre. Les systèmes de fermeture sont scellés par des capsules en aluminium.

6.6 Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation

a) Préparation d'une dose

Examiner la solution d'HUMALOG®. Elle doit être limpide et incolore. Ne pas utiliser la solution d'HUMALOG® si elle apparaît trouble, épaissie ou légèrement colorée, ou si elles présente des particules visibles.

Suivre les instructions du fabricant pour charger la cartouche dans le stylo, fixer l'aiguille et pratiquer l'injection d'insuline avec le système d'injection adapté (stylo B-D Pen, B-D Pen+, Lilly-Diapen I ou Lilly-Diapen II). La description qui suit est d'ordre général et les instructions particulières du fabricant pour chaque stylo doivent être suivies.

b) Injection d'une dose

1. Se laver les mains.

2. Choisir un site d'injection.

3. Nettoyer la peau à l'aide d'un coton imbibé d'alcool.

4. Retirer le capuchon de l'aiguille.

5. Stabiliser la peau en étalant ou en pinçant une zone assez large. Insérer l'aiguille selon les instructions.

6. Appuyez sur le bouton.

7. Retirer l'aiguille et appliquer une pression doucement sur le point d'injection pendant quelques secondes. Ne pas frotter la peau.

8. A l'aide du capuchon extérieur de l'aiguille, dévisser l'aiguille et la jeter selon les consignes de sécurité.

9. Varier les points d'injection, afin que le même point ne soit pas utilisé plus d'une fois par mois environ.

c) Mélange d'insuline

Ne pas mélanger les insulines flacons avec les insulines cartouches.

6.7 Nom et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Eli LILLY Nederland B.V,
Kritjtwal 17 - 23
3432 ZT Nieuwegein
Netherlands

7. NUMERO D' AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

8. DATE D'APPROBATION / REVISION DU RCP

ANNEXE II

AUTORISATION DE FABRICATION ET CONDITIONS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

A) TITULAIRE(S) DE L'AUTORISATION/DES AUTORISATIONS DE FABRICATION
(article 16 de la directive 75/319/CEE telle que modifiée)

- En ce qui concerne le principe actif:

a) Fermentation et isolation moléculaire : Dista Products Limited, Fleming Road, Speke, Liverpool, L24 9LN, Royaume-Uni.

b) Importation après la phase de purification : Lilly France S.A., Rue du Colonel Lilly, 67640 Fergersheim, France.

- En ce qui concerne le produit fini:

Flacons:
a) Dosage, conditionnement du produit fini dans des flacons non étiquetés : Lilly France S.A., Rue du Colonel Lilly, 67640 Fergersheim, France

b) Etiquetage, emballage et distribution : Lilly Deutschland GmbH, Teichweg 335396 Giessen, Allemagne.

Les certificats BPF ont été délivrés par les autorités françaises le 28 avril 1993 et par les autorités allemandes le 23 juin 1993.

Cartouches:
Dosage , remplissage des cartouches, étiquetage, conditionnement en plaquettes blister et distribution: Lilly France S.A., Rue du Colonel Lilly, 67640 Fergersheim, France

Le certificat BPF a été délivré par les autorités françaises le 28 avril 1993.

B) CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN MATIÈRE DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION
(articles 2 et 3 de la directive 92/26/CEE)

Médicament délivré sur prescription médicale renouvelable

C) OBLIGATIONS SPÉCIFIQUES DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

La firme doit fournir à l'AEEM des informations supplémentaires concernant le dossier, dans les délais suivants :

1. La firme réexaminera et révisera les spécifications du principe actif et du produit fini. Elle fournira les informations en question un an après l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché, sauf si moins de 10 lots de produits finis ont été fabriqués. Le cas échéant, la firme fournira les informations à l'AEEM dès que 10 lots de chaque produit fini (flacons 40 et 100 U.I. et cartouches 100 U.I.) auront été fabriqués.

2. S'appuyant sur les études en cours, la firme fournira des données à jour sur la stabilité du produit, couvrant une période de 24 mois, avant le 1er avril 1996.

D'autre part, pour des raisons de santé publique, en vue de la mise sur le marché dans les Etats membres où l'insuline (flacons) n'existe pas dans les deux concentrations (40 U.I. et 100 U.I.) et tant que l'harmonisation au niveau communautaire en matière de concentration d'insuline n'est pas réalisée, la firme devra déterminer au préalable et en accord avec les autorités nationales compétentes, les conditions et le calendrier de la mise sur le marché éventuelle de l'autre concentration.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE POUR L'UTILISATEUR

A. - ÉTIQUETAGE

Boîte flacon 40 U/ ml

<u>Face 1</u>

Lilly
10mL
40 U/mL

EU - Nr:
VL7514

HUMALOG® 40 U/ml
Insuline lispro (prb)

U 40
1,4 mg / ml

(ADN$_R$)

<u>Face 2</u>

U-40
(1.4mg/ml)
Ne pas congeler.

<u>Face 3</u>

Lilly
10ml
40 U/ml

EU - Nr:
VL7514

HUMALOG® 40 U/ml
Insuline lispro (prb)

U 40
1,4 mg / ml

(ADN$_R$)

<u>Face</u> 4

Se conformer aux indications du médecin traitant.
- à conserver entre + 2 ° et + 8 °C.
- ne pas congeler.
- ne pas laisser à la portée des enfants.
- Sol. injectable par voie sous-cutanée.
Médicament soumis à prescription.

lire attentivement la notice intérieure
excipients: glycérol, oxyde de zinc, phosphate de sodium dibasique heptahydraté, méta-crésol, hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique pour ajuster le pH.

Eli Lilly Nederland B.V.
Krijtwal 17-23
3432 ZT, Nieuwegein
The Netherlands

<u>Face 5</u>

U-40
HUMALOG® 40 U/ml **10ml** **VL7514**
Insuline lispro (prb)

Lot : **Ex :**

<u>Face 6</u>

HUMALOG® 40 U/ml
Insuline lispro (prb)
important: se référer à la notice intérieure.

Etiquette flacon 40 U / ml

1	2

Face 1

LILLY

EU-Nr:
10 ml VL 7514
40 U/ml.

HUMALOG® 40 U/ml

insuline lispro (prb)
(ADN$_R$) **U 40**
Sol. S.C. **1,4 mg / ml**

(BAR CODE)

Face 2

Indications - Contre-indications - Précautions d'emploi : voir notice.

Se conformer aux indications du médecin traitant.

A conserver entre + 2 ° et +8 °C

Ne pas congeler.

ELI LILLY NEDERLAND B. V.
Krijtwal 17 - 23
3432 ZT NIEUWEGEIN
NETHERLANDS

Ex: **Lot:**

Boîte flacon 100 U/ ml

Face 1

Lilly	**EU - Nr:**
10ml	**VL7510**
100 U/ml	
HUMALOG® 100 U/ml	**U 100**
Insuline lispro (prb)	**3,5 mg / ml**

(ADN$_R$)

Face 2

U-100
(3.5mg/ml)
Ne pas congeler.

Face 3

Lilly	**EU - Nr:**
10ml	**VL7510**
100 U/ml	
HUMALOG® 100 U/ml	**U 100**
Insuline lispro (prb)	**3,5 mg / ml**

(ADN$_R$)

Face 4

Se conformer aux indications du médecin traitant.
- à conserver entre + 2 ° et + 8 °C.
- ne pas congeler.
- ne pas laisser à la portée des enfants.
- Solution injectable par voie sous-cutanée.
Médicament soumis à prescription.

lire attentivement la notice intérieure
excipients: glycérol, oxyde de zinc, phosphate de sodium dibasique heptahydraté, méta-crésol, hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique pour ajuster le pH.

Eli Lilly Nederland B.V.
Krijtwal 17-23
3432 ZT, Nieuwegein
The Netherlands

<u>Face 5</u>

U-100
HUMALOG® 100 U/ml **10ml** **VL7510**
Insuline lispro (prb)

Lot : **Ex :**

<u>Face 6</u>

HUMALOG® 100 U/ml
Insuline lispro (prb)
important: se référer à la notice intérieure.

Etiquette flacon 100 U/ml

1	2

Face 1

LILLY

EU-Nr:
10 ml VL 7510
100 U/ml.

HUMALOG® 100 UI/ml

insuline lispro (prb)
(ADN_R) **U 100**
Sol. S.C. **3,5 mg / ml**

(BAR CODE)

Face 2

Indications - Contre-indications - Précautions d'emploi : voir notice.

Se conformer aux indications du médecin traitant.

A conserver entre + 2 ° et +8 °C

Ne pas congeler.

ELI LILLY NEDERLAND B. V.
Krijtwal 17 - 23
3432 ZT NIEUWEGEIN
NETHERLANDS

Ex: **Lot:**

Boîte cartouche

Face 1

LILLY

EU-Nr:
VL - 7515
100 U /ml

HUMALOG® 100 U/ml

insuline lispro -(prb)
(ADN_R)

Face 2

Se conformer aux indications du médecin traitant
A conserver entre + 2 ° et + 8 °. Ne pas congeler..
Après première utilisation, ne pas conserver au delà de 28 jours.
Les cartouches entamées peuvent être conservées à température ambiante.
Ne pas exposer au soleil.
Ne pas laisser à la portée des enfants.
Solution injectable par voi sous-cutanée.
Médicament soumis à prescription.
Lire attentivement la notice intérieure.
excipients: glycérol - oxyde de zinc - phosphate de sodium dibasique.7H2O - meta cresol - eau pour préparation injectable.
Hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique peuvent avoir été utilisés en cours de fabrication pour ajuster le pH.

.
ELI LILLY NEDERLAND B. V.
Krijtwal 17 - 23
3432 ZT NIEUWEGEIN
Netherlands.

Faces 3, 4, 6
Lilly
5 X 1,5 ml cartouches - 100 U /ml
Humalog® - Insuline Lispro (prb)

U 100 (3,5 mg / ml)

Face 5

Lot : **Ex :**

Pour ouvrir, soulever et tirer.
Humalog® : insuline lispro (prb)
Important : se référer à la notice intérieure

Face 7

Indications : Contre-indications : précautions d'emploi : voir notice.

Se conformer aux indications du médecin traitant.

Face 8

LILLY
5 x 1,5 ml cartouches **U/100**
100 U / ml **3,5 mg / ml**

HUMALOG® insuline lispro (prb)

Face 9

Emplacement vignette.

Code barre.

Face 10

LILLY
5 x 1,5 ml cartouches **U/100**
100 U / ml **3,5 mg / ml**

HUMALOG® insuline lispro (prb).

Face 11

L'étui a été ouvert.

Etiquette cartouche

Face 1

LILLY **Eu Nr:**
1,5 ml **VL 7515**

100 U / ml

HUMALOG® 100U/ml

insuline lispro (prb)
Sol.S.C.

Face 2

Lot : **Ex :**

B. - NOTICE POUR L'UTILISATEUR

HUMALOG® (insuline lispro) 40U/ml

Ce que vous devez savoir à propos d'Humalog® en flacon

Veuillez lire attentivement la présente notice préalablement à l'emploi d'Humalog®. La présente notice ne fournissant pas nécessairement toutes les informations concernant Humalog® dont vous pourriez avoir besoin, veuillez consulter votre médecin traitant, pharmacien ou personnel infirmier si vous avez d'autres questions à poser. La présente notice ne s'applique qu'à Humalog® flacon.

Qu'est-ce qu'Humalog®?
Votre médicament s'appelle Humalog® et est utilisé dans le traitement du diabète. Son principe actif est l'insuline lispro. Il s'agit d'une forme d'insuline humaine produite par la technique de l'ADN recombinant. Son action est plus rapide que l'insuline humaine normale car la molécule d'insuline a été légèrement modifiée. Vous utiliserez normalement Humalog® dans les 15 minutes précédant les repas. Sa concentration est de 40 unités/millilitres (U-40) et la contenance de chaque flacon est de 400 unités (10 millilitres).

Humalog® contient par ailleurs les composants inactifs suivants: m-crésol, glycérol, phosphate de sodium di-basique heptahydraté, oxyde de zinc et eau pour préparations injectables.
Hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique peuvent avoir été utilisés en cours de fabrication pour ajuster le pH.
Humalog® est présenté sous la forme d'une solution injectable.

Vérifiez toujours la désignation et le type d'insuline figurant sur le conditionnement et l'étiquette du flacon obtenu auprès de votre pharmacien. Assurez-vous que vous avez la forme d'Humalog® prescrite par votre médecin. Humalog® est produite par "la technique de l'ADN recombinant". Il s'agit d'une forme modifiée d'insuline humaine qui est par conséquent différente des autres insulines humaines et des insulines animales. L'insuline humaine, à laquelle elle est étroitement apparentée, est une hormone naturelle produite par le pancréas.

Humalog® est fabriqué par Lilly Deutschland GmbH, Teichweg 3, 35396 Giessen, Allemagne. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est Eli Lilly Nederland B.V., Krijtwal 17 - 23, 3432 ZT, Nieuwegein, Pays-Bas.

Pourquoi utiliser Humalog®?

Vous êtes diabétique, lorsque votre pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline pour réguler le niveau de glucose dans votre sang. Humalog® remplace votre propre insuline lorsque vous êtes diabétique et assure un contrôle à long terme. Son action est plus courte que celle d'une insuline rapide.

Votre médecin pourra vous prescrire Humalog® en association avec une insuline humaine d'action prolongée. Ne changez pas d'insuline sauf sur avis de votre médecin. Observez la plus grande prudence si vous changez d'insuline.

Préalablement à toute injection d'Humalog®

Assurez-vous que vous pouvez utiliser Humalog®.

* **SI VOUS ESTIMEZ QU'UNE HYPOGLYCEMIE (ABAISSEMENT DU SUCRE DANS LE SANG) EST IMMINENTE, N'INJECTEZ PAS HUMALOG® et ne prenez pas le volant**. Il est indiqué au dos de la présente notice un moyen vous permettant de prendre en charge une hypoglycémie légère.

* Au cas où vous auriez déjà eu une réaction allergique à Humalog® (voir section D au dos de cette notice), signalez-le à votre médecin, pharmacien ou personnel infirmier.

* Si votre glycémie est bien contrôlée par votre insuline actuelle, vous pourrez ne pas ressentir les symptômes annonciateurs de l'hypoglycémie (voir au dos de la présente notice). Réfléchissez soigneusement quant au moment où vous prenez vos repas, à la fréquence de votre exercice physique ainsi qu'à vos activités. Vous devez étroitement surveiller les niveaux de sucre dans votre sang grâce à des tests fréquents de votre glycémie.

* Quelques patients ayant présenté des hypoglycémies après passage d'une insuline animale à une insuline humaine ont rapporté qu'après transfert à l'insuline humaine, les symptômes d'hypoglycémie sont moins prononcés ou différents de ceux provoqués par une insuline animale. En cas d'observations fréquentes d'hypoglycémies ou si vous avez des difficultés à les reconnaître, parlez-en avec votre médecin.

Si vous répondez par l'AFFIRMATIVE à l'une des questions suivantes, informez-en votre médecin, pharmacien ou personnel infirmier.

* Etes-vous récemment tombé malade?

* Prenez-vous d'autres médicaments ? Vos besoins en insuline pourront être différents si vous prenez une pilule contraceptive, des corticostéroïdes, des hormones thyroïdiennes, des hypoglycémiants oraux, de l'aspirine, des sulfamides, octréotide, "béta 2 stimulants" (ex.ritodrine, salbutamol, ou terbutaline), certains antidépresseurs ou certains médicaments traitant l'hypertension artérielle ou l'angine de poitrine.

* Avez-vous des problèmes rénaux ou de foie?

* Faites-vous davantage d'exercice que d'habitude ?

* Etes-vous enceinte ou l'envisagez-vous ? Allaitez-vous? Les besoins en insuline diminuent généralement durant les trois premiers mois de grossesse et augmentent ensuite. Si vous allaitez, l'administration de votre insuline devra peut-être être adaptée.

* Le patient est-il un enfant de moins de 12 ans ?

* Vos besoins en insuline pourront aussi varier si vous prenez de l'alcool.

Si vous envisagez de vous rendre à l'étranger, vous devrez aussi en informer de préférence votre médecin, pharmacien ou personnel infirmier. Les différences d'heures entre les pays pourront exiger que les injections et les repas aient lieu à des heures différentes de vos heures habituelles.

Emploi d'Humalog® en flacon

- **Posologie**

Vous devez normalement injecter Humalog® dans les 15 minutes précédant chaque repas. Votre médecin vous aura avisé du volume exact de l'injection, de son heure et de sa fréquence. Ces consignes vous sont exclusivement réservées. Observez-les à la lettre et rendez vous régulièrement chez votre médecin.

* Tout changement de type d'insuline employée (passage, par exemple d'une insuline humaine ou animale à Humalog®) peut nécessiter un changement de posologie. Si une adaptation posologique est nécessaire, elle peut être faite lors de la première dose ou au cours des premières semaines ou des premiers mois.

* Injectez Humalog® sous la peau. Humalog® peut, si votre médecin vous l'a ordonné, être injecté dans un muscle.

Veuillez vous reporter au dos de la présente notice.

Ce que vous devez savoir à propos d'Humalog® en flacon

- **Préparation d'Humalog®**

* Humalog® est une solution et il n'est donc pas nécessaire de la mélanger. Vous ne devez utiliser le flacon que s'il a l'apparence de l'eau. Le liquide doit être transparent, incolore et exempt de toutes particules. Vérifiez-le avant chaque injection.

- **Injection d'Humalog®**

* Lavez-vous les mains.

* Nettoyez soigneusement la peau où vous allez faire l'injection.
  Nettoyez le bouchon en caoutchouc du flacon sans toutefois le retirer.

  Prenez une seringue et une aiguille stériles pour percer le bouchon caoutchouc et prélever le volume d'Humalog® voulu. **Ne partagez pas vos aiguilles ou seringues avec qui que ce soit.**

* Injectez sous la peau. N'injectez pas directement dans une veine.
  Ne frottez pas l'endroit où vous venez de faire l'injection.
  Assurez-vous que vous injectez à une distance d'au moins 1 cm de la dernière injection et que vous observez une "rotation" des emplacements d'injection, comme on vous l'a appris.

  Humalog® ne doit être mélangé avec des insulines humaines que sur les conseils d'un médecin. Si vous devez injecter un mélange, prélevez Humalog® dans la seringue avant l'insuline d'action longue durée.

  Observez la même procédure à chaque fois. Normalement Humalog® ne doit pas être mélangé avec des préparations "Umuline" Profil.
  Humalog® ne doit pas être mélangé avec des insulines d'origine animale.

* **En cas d'urgence ou de surdosage** : Si votre glycémie est basse, prenez des préparations glucosées par voie orale ou du sucre, puis consommez des fruits ou des biscuits. Ceci vous permettra fréquemment de maîtriser une hypoglycémie sans gravité, ou un surdosage mineur d'insuline. En cas d'aggravation, si votre respiration est superficielle et si votre peau devient pâle, avisez-en immédiatement votre médecin. Une injection de glucagon peut traiter une hypoglycémie assez grave. Prenez du glucose ou du sucre après l'injection de glucagon. Si vous n'obtenez aucune réaction au glucagon, un traitement hospitalier sera dans ce cas exigé. Demandez à votre médecin des renseignements concernant le glucagon.
  Si des hypoglycémies ou des hyperglycémies (voir A et B) ne sont pas traitées, il peut s'ensuivre des céphalées, des nausées, des vomissements, une déshydratation, des évanouissements, un coma voire même le décès du malade.

* Ayez toujours avec vous des seringues et un flacon d'Humalog® supplémentaire.

* Ayez toujours avec vous un document indiquant que vous êtes diabétique.

* Ayez toujours du sucre avec vous.

Quand vous utilisez votre insuline

Problèmes courants du diabète

A. **Hypoglycémie** ("hypo" = abaissement du sucre dans le sang) signifie qu'il n'y a pas suffisamment de sucre dans le sang, et peut être provoquée par :

  * une dose trop élevée d'Humalog® ou d'une autre insuline;

  * le fait que vous sautez ou retardez vos repas ou changez de régime alimentaire;

  * des exercices ou des activités intenses juste avant un repas;

  * une infection ou une maladie (en particulier des diarrhées ou vomissements);

  * des besoins différents en insuline,

  * des problèmes au niveau des glandes surrénales, pituitaires ou thyroïdiennes, ou une insuffisance rénale ou hépatique en voie d'aggravation.

Les boissons alcoolisées ainsi que certains médicaments sont susceptibles d'influencer votre glycémie.

Les premiers symptômes de l'hypoglycémie apparaissent rapidement et sont :

- fatigue
- nervosité ou tremblements
- maux de tête
- accélération du pouls
- nausées
- sueurs froides

B. Hyperglycémie et acidocétose diabétique

L'hyperglycémie ("hyper" = trop de sucre dans le sang) signifie que vous n'avez pas suffisamment d'insuline. L'hyperglycémie peut être provoquée par le fait que :

- vous n'avez pas pris votre dose d'Humalog® ou d'une autre insuline;
- vous prenez moins d'insuline que la dose prescrite par votre médecin;
- votre alimentation dépasse de beaucoup les limites permises par votre régime alimentaire;

  ou

- vous êtes atteint d'une fièvre, d'infection ou vous êtes en état de stress.

L'hyperglycémie peut entraîner une acidocétose diabétique. Les premiers symptômes se manifestent lentement. Parmi ceux-ci citons les suivants:

- somnolence
- rougeurs au visage
- soif
- absence d'appétit
- odeur acétonique de l'haleine
- sensation de malaise

Les symptômes graves sont une respiration difficile et un pouls rapide.

Consultez votre médecin immédiatement.

C. En cas de maladie

Si vous êtes malade, et plus particulièrement si vous vous sentez malade ou si vous avez des nausées, vos besoins en insuline pourront être différents. Même si vous ne vous alimentez pas normalement, vous avez néanmoins toujours besoin d'insuline. Testez vos urines ou votre sang; et consultez votre médecin.

D. Allergie à l'insuline

Allergie locale : Une allergie locale peut survenir et se manifester par une rougeur, un oedème et des démangeaisons au point d'injection. Cette réaction disparait habituellement en quelques jours voire quelques semaines. Consultez votre médecin si ceci vous arrive.

Allergie générale : Cette allergie à l'insuline n'est pas fréquente. En voici les symptômes:

- éruption généralisée sur tout le corps
- difficultés de respiration
- respiration pénible type asthmatique
- baisse de la tension artérielle
- accélération du pouls
- transpiration

Consultez votre médecin, si ceci vous arrive.

E. Lipodystrophie

Si vous observez un épaississement ou des marques au point d'injection, consultez votre médecin.

Veuillez également consulter votre médecin en cas d'observation d'effets secondaires.

Conditions de stockage d'Humalog®

Conservez les flacons d'Humalog® au réfrigérateur, à une température comprise entre +2° et +8 ° C. Ne les laissez jamais à proximité d'une source de chaleur ou en plein soleil. S'il ne vous est pas possible de conserver votre Humalog® au réfrigérateur, vous pouvez les garder à une température inférieure à 30 °C pendant 28 jours maximum. Ne laissez pas les médicaments à la portée des enfants. N'utilisez pas votre médicament au-delà de la date limite d'utilisation.

Souvenez-vous: Ce médicament vous est exclusivement destiné. Ne le donnez jamais à toute autre personne, même si les symptômes sont identiques aux vôtres.

F. Date de rédaction de la notice

Humalog® (insuline lispro) 100 U/ml
Ce que vous devez savoir à propos
d'Humalog® en flacon

Veuillez lire attentivement la présente notice préalablement à l'emploi d'Humalog®. La présente notice ne fournissant pas nécessairement toutes les informations concernant Humalog® dont vous pourriez avoir besoin, veuillez consulter votre médecin traitant, pharmacien ou personnel infirmier si vous avez d'autres questions à poser. La présente notice ne s'applique qu'à Humalog® flacon.

Qu'est-ce qu'Humalog®?
Votre médicament s'appelle Humalog® et est utilisé dans le traitement du diabète. Son principe actif est l'insuline lispro. Il s'agit d'une forme d'insuline humaine produite par la technique de l'ADN recombinant. Son action est plus rapide que l'insuline humaine normale car la molécule d'insuline a été légèrement modifiée. Vous utiliserez normalement Humalog® dans les 15 minutes précédant les repas. Sa concentration est de 100 unités/millilitre (U-100) et la contenance de chaque flacon est de 1000 unités (10 millilitres).

Humalog® contient par ailleurs les composants inactifs suivants: m-crésol, glycérol, phosphate de sodium di-basique heptahydraté, oxyde de zinc et eau pour préparations injectables.
Hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique peuvent avoir été utilisés en cours de fabrication pour ajuster le pH.
Humalog® est présenté sous la forme d'une solution injectable.

Vérifiez toujours la désignation et le type d'insuline figurant sur le conditionnement et l'étiquette du flacon obtenu auprès de votre pharmacien. Assurez-vous que vous avez la forme d'Humalog® prescrite par votre médecin. Humalog® est produite par "la technique de l'ADN recombinant". Il s'agit d'une forme modifiée d'insuline humaine qui est par conséquent différente des autres insulines humaines et des insulines animales. L'insuline humaine, à laquelle elle est étroitement apparentée, est une hormone naturelle produite par le pancréas.

Humalog® est fabriqué par Lilly Deutschland GmbH, Teichweg 3, 35396 Giessen, Allemagne. Le titulaire de L'autorisation de mise sur le marché est Eli Lilly Nederland B.V., Krijtwal 17 - 23, 3432 ZT, Nieuwegein, Pays-Bas.

Pourquoi utiliser Humalog®?

Vous êtes diabétique, lorsque votre pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline pour réguler le niveau de glucose dans votre sang. Humalog® remplace votre propre insuline lorsque vous êtes diabétique et assure un contrôle à long terme. Son action est plus courte que celle d'une insuline rapide.

Votre médecin pourra vous prescrire Humalog® en association avec une insuline humaine d'action prolongée. Ne changez pas d'insuline sauf sur avis de votre médecin. Observez la plus grande prudence si vous changez d'insuline.

Préalablement à toute injection d'Humalog®

Assurez-vous que vous pouvez utiliser Humalog®.

* **SI VOUS ESTIMEZ QU'UNE HYPOGLYCEMIE (ABAISSEMENT DU SUCRE DANS LE SANG) EST IMMINENTE, N'INJECTEZ PAS HUMALOG® et ne prenez pas le volant**. Il est indiqué au dos de la présente notice un moyen vous permettant de prendre en charge une hypoglycémie légère.

* Au cas où vous auriez déjà eu une réaction allergique à Humalog® (voir section D au dos de cette notice), signalez-le à votre médecin, pharmacien ou personnel infirmier.

* Si votre glycémie est bien contrôlée par votre insuline actuelle, vous pourrez ne pas ressentir les symptômes annonciateurs de l'hypoglycémie (voir au dos de la présente notice). Réfléchissez soigneusement quant au moment où vous prenez vos repas, à la fréquence de votre exercice physique ainsi qu'à vos activités. Vous devez étroitement surveiller les niveaux de sucre dans votre sang grâce à des tests fréquents de votre glycémie.

* Quelques patients ayant présenté des hypoglycémies après passage d'une insuline animale à une insuline humaine ont rapporté qu'après transfert à l'insuline humaine, les symptômes d'hypoglycémie sont moins prononcés ou différents de ceux provoqués par une insuline animale. En cas d'observations fréquentes d'hypoglycémies ou si vous avez des difficultés à les reconnaître, parlez-en avec votre médecin.

Si vous répondez par l'AFFIRMATIVE à l'une des questions suivantes, informez-en votre médecin, pharmacien ou personnel infirmier.

* Etes-vous récemment tombé malade?

* Prenez-vous d'autres médicaments ? Vos besoins en insuline pourront être différents si vous prenez une pilule contraceptive, des corticostéroïdes, des hormones thyroïdiennes, des hypoglycémiants oraux, de l'aspirine, des sulfamides, octréotide, "béta 2 stimulants" (ex.ritodrine, salbutamol, ou terbutaline), certains antidépresseurs ou certains médicaments traitant l'hypertension artérielle ou l'angine de poitrine.

* Avez-vous des problèmes rénaux ou de foie?

* Faites-vous davantage d'exercice que d'habitude ?

* Etes-vous enceinte ou l'envisagez-vous? Allaitez-vous? Les besoins en insuline diminuent généralement durant les trois premiers mois de grossesse et augmentent ensuite. Si vous allaitez, l'administration de votre insuline devra peut-être être adaptée.

* Le patient est-il un enfant de moins de 12 ans ?

* Vos besoins en insuline pourront aussi varier si vous prenez de l'alcool.

Si vous envisagez de vous rendre à l'étranger, vous devrez aussi en informer de préférence votre médecin, pharmacien ou personnel infirmier. Les différences d'heures entre les pays pourront exiger que les injections et les repas aient lieu à des heures différentes de vos heures habituelles.

Emploi d'Humalog® en flacon

- **Posologie**

  Vous devez normalement injecter Humalog® dans les 15 minutes précédant chaque repas. Votre médecin vous aura avisé du volume exact de l'injection, de son heure et de sa fréquence. Ces consignes vous sont exclusivement réservées. Observez-les à la lettre et rendez vous régulièrement chez votre médecin.

* Tout changement de type d'insuline employée (passage, par exemple d'une insuline humaine ou animale à Humalog®) peut nécessiter un changement de posologie. Si une adaptation posologique est nécessaire, elle peut être faite lors de la première dose ou au cours des premières semaines ou des premiers mois.

* Injectez Humalog® sous la peau. Humalog® peut, si votre médecin vous l'a ordonné, être injecté dans un muscle.

Veuillez vous reporter au dos de la présente notice.

Ce que vous devez savoir à propos d'Humalog® en flacon

- **Préparation d'Humalog®**

* Humalog® est une solution et il n'est donc pas nécessaire de la mélanger. Vous ne devez utiliser le flacon que s'il a l'apparence de l'eau. Le liquide doit être transparent, incolore et exempt de toutes particules. Vérifiez-le avant chaque injection.

- **Injection d'Humalog®**

* Lavez-vous les mains.

* Nettoyez soigneusement la peau où vous allez faire l'injection.
  Nettoyez le bouchon en caoutchouc du flacon sans toutefois le retirer.

  Prenez une seringue et une aiguille stériles pour percer le bouchon caoutchouc et prélever le volume d'Humalog® voulu. **Ne partagez pas vos aiguilles ou seringues avec qui que ce soit.**

* Injectez sous la peau. N'injectez pas directement dans une veine.
  Ne frottez pas l'endroit où vous venez de faire l'injection.
  Assurez-vous que vous injectez à une distance d'au moins 1 cm de la dernière injection et que vous observez une "rotation" des emplacements d'injection, comme on vous l'a appris.

  Humalog® ne doit être mélangé avec des insulines humaines que sur les conseils d'un médecin. Si vous devez injecter un mélange, prélevez Humalog® dans la seringue avant l’insuline d’action prolongée. Injectez immédiatement après mélange.

  Observez la même procédure à chaque fois. Normalement Humalog® ne doit pas être mélangé avec des préparations "Umuline" Profil.
  Humalog® ne doit pas être mélangé avec des insulines d'origine animale.

*	**En cas d'urgence ou de surdosage** : Si votre glycémie est basse, prenez des préparations glucosées par voie orale ou du sucre, puis consommez des fruits ou des biscuits. Ceci vous permettra fréquemment de maîtriser une hypoglycémie sans gravité, ou un surdosage mineur d'insuline. En cas d'aggravation, si votre respiration est superficielle et si votre peau devient pâle, avisez-en immédiatement votre médecin. Une injection de glucagon peut traiter une hypoglycémie assez grave. Prenez du glucose ou du sucre après l'injection de glucagon. Si vous n'obtenez aucune réaction au glucagon, un traitement hospitalier sera dans ce cas exigé. Demandez à votre médecin des renseignements concernant le glucagon.
Si des hypoglycémies ou des hyperglycémies (voir A et B) ne sont pas traitées, il peut s'ensuivre des céphalées, des nausées, des vomissements, une déshydratation, des évanouissements, un coma voire même le décès du malade.

*	Ayez toujours avec vous des seringues et un flacon d'Humalog® supplémentaire.

*	Ayez toujours avec vous un document indiquant que vous êtes diabétique.

*	Ayez toujours du sucre avec vous.

Quand vous utilisez votre insuline

Problèmes courants du diabète

A.	**Hypoglycémie** ("hypo" = abaissement du sucre dans le sang) signifie qu'il n'y a pas suffisamment de sucre dans le sang, et peut être provoquée par :

*	une dose trop élevée d'Humalog® ou d'une autre insuline;

*	le fait que vous sautez ou retardez vos repas ou changez de régime alimentaire;

*	des exercices ou des activités intenses juste avant un repas;

*	une infection ou une maladie (en particulier des diarrhées ou vomissements);

*	des besoins différents en insuline,

*	ou une insuffisance rénale ou hépatique en voie d'aggravation.

Les boissons alcoolisées ainsi que certains médicaments sont susceptibles d'influencer votre glycémie.

Les premiers symptômes de l'hypoglycémie apparaissent rapidement et sont :

- fatigue
- nervosité ou tremblements
- maux de tête
- accélération du pouls
- nausées
- sueurs froides

B. Hyperglycémie et acidocétose diabétique

L'hyperglycémie ("hyper" = trop de sucre dans le sang) signifie que vous n'avez pas suffisamment d'insuline. L'hyperglycémie peut être provoquée par le fait que :

- vous n'avez pas pris votre dose d'Humalog® ou d'une autre insuline;
- vous prenez moins d'insuline que la dose prescrite par votre médecin;
- votre alimentation dépasse de beaucoup les limites permises par votre régime alimentaire;

  ou

- vous êtes atteint d'une fièvre, d'infection ou vous êtes en état de stress.

L'hyperglycémie peut entraîner une acidocétose diabétique. Les premiers symptômes se manifestent lentement. Parmi ceux-ci citons les suivants:

- somnolence
- rougeurs au visage
- soif
- absence d'appétit
- odeur acétonique de l'haleine
- sensation de malaise

Les symptômes graves sont une respiration difficile et un pouls rapide.

Consultez votre médecin immédiatement.

C. En cas de maladie

Si vous êtes malade, et plus particulièrement si vous vous sentez malade ou si vous avez des nausées, vos besoins en insuline pourront être différents. Même si vous ne vous alimentez pas normalement, vous avez néanmoins toujours besoin d'insuline. Testez vos urines ou votre sang; et consultez votre médecin.

D. Allergie à l'insuline

Allergie locale : Une allergie locale peut survenir et se manifester par une rougeur, un oedème et des démangeaisons au point d'injection. Cette réaction disparait habituellement en quelques jours voire quelques semaines. Consultez votre médecin si ceci vous arrive.

Allergie générale : Cette allergie à l'insuline n'est pas fréquente. En voici les symptômes:

- éruption généralisée sur tout le corps
- difficultés de respiration
- respiration pénible type asthmatique
- baisse de la tension artérielle
- accélération du pouls
- transpiration

Consultez votre médecin, si ceci vous arrive.

E. Lipodystrophie

Si vous observez un épaississement ou des marques au point d'injection, consultez votre médecin.

Veuillez également consulter votre médecin en cas d'observation d'effets secondaires.

Conditions de stockage d'Humalog®

Conservez les flacons d'Humalog® au réfrigérateur, à une température comprise entre +2° et +8 ° C. Ne les laissez jamais à proximité d'une source de chaleur ou en plein soleil. S'il ne vous est pas possible de conserver votre Humalog® au réfrigérateur, vous pouvez les garder à une température inférieure à 30 °C pendant 28 jours maximum. Ne laissez pas les médicaments à la portée des enfants. N'utilisez pas votre médicament au-delà de la date limite d'utilisation.

Souvenez-vous: Ce médicament vous est exclusivement destiné. Ne le donnez jamais à toute autre personne, même si les symptômes sont identiques aux vôtres.

F. Date de rédaction de la notice:

HUMALOG® (insuline lispro) 100U/ml

Ce que vous devez savoir à propos d'Humalog® en cartouche

Veuillez lire attentivement la présente notice préalablement à l'emploi d'Humalog®. La présente notice ne fournissant pas nécessairement toutes les informations concernant Humalog® dont vous pourriez avoir besoin, veuillez consulter votre médecin traitant, pharmacien ou personnel infirmier si vous avez d'autres questions à poser. La présente notice ne s'applique qu'à Humalog® cartouche.

Qu'est-ce qu'Humalog®?

Votre médicament s'appelle Humalog® et est utilisé dans le traitement du diabète. Son principe actif est l'insuline lispro. Il s'agit d'une forme d'insuline humaine produite par la technique de l'ADN recombinant. Son action est plus rapide que l'insuline humaine normale car la molécule d'insuline a été légèrement modifiée. Vous utiliserez normalement Humalog® dans les 15 minutes précédant les repas. Sa concentration est de 100 unités/millilitre (U-100) et la contenance de chaque cartouche est de 150 unités (1,5 millilitre).

Humalog® contient par ailleurs les composants inactifs suivants: m-crésol, glycérol, phosphate de sodium di-basique heptahydraté, oxyde de zinc et eau pour préparations injectables. Hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydique peuvent avoir été utilisés en cours de fabrication pour ajuster le pH.

Vérifiez toujours la désignation et le type d'insuline figurant sur le conditionnement et l'étiquette de la cartouche obtenue auprès de votre pharmacien. Assurez-vous que vous avez la forme d'Humalog® prescrite par votre médecin. Humalog® est produite par "la technique de l'ADN recombinant". Il s'agit d'une forme modifiée d'insuline humaine qui est par conséquent différente des autres insulines humaines et des insulines animales. L'insuline humaine, à laquelle elle est étroitement apparentée, est une hormone naturelle produite par le pancréas.

Humalog® est fabriqué par Lilly France SA, rue du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim, France. Le titulaire de l’autorisation de mise sur le marché est Eli Lilly Nederland B.V., Krijtwal 17 - 23, 3432 ZT, Nieuwegein, Pays-Bas.

Pourquoi utiliser Humalog®?

Vous êtes diabétique, lorsque votre pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline pour réguler le niveau de glucose dans votre sang. Humalog® remplace votre propre insuline lorsque vous étés diabétique et assure un contrôle à long terme. Son action est plus courte que celle d'une insuline rapide.

Votre médecin pourra vous prescrire Humalog® en association avec une insuline humaine d'action prolongée. Ne changez pas d'insuline sauf sur avis de votre médecin. Observez la plus grande prudence si vous changez d'insuline.

Préalablement à toute injection d'Humalog®

Assurez-vous que vous pouvez utiliser Humalog®.

* **SI VOUS ESTIMEZ QU'UNE HYPOGLYCEMIE (ABAISSEMENT DU SUCRE DANS LE SANG) EST IMMINENTE, N'INJECTEZ PAS HUMALOG® et ne prenez pas le volant**. Il est indiqué au dos de la présente notice un moyen vous permettant de prendre en charge une hypoglycémie légère.

* Au cas où vous auriez déjà eu une réaction allergique à Humalog® (voir section D au dos de cette notice), signalez-le à votre médecin, pharmacien ou personnel infirmier.

* Si votre glycémie est bien controlée par votre insuline actuelle, vous pourrez ne pas ressentir les symptômes annonciateurs de l'hypoglycémie (voir au dos de la présente notice). Réfléchissez soigneusement quant au moment où vous prenez vos repas, à la fréquence de votre exercice physique ainsi qu'à vos activités. Vous devez étroitement surveiller les niveaux de sucre dans votre sang grâce à des tests fréquents de votre glycémie.

* Quelques patients ayant présenté des hypoglycémies après passage d'une insuline animale à une insuline humaine ont rapporté qu'après transfert à l'insuline humaine, les symptômes d'hypoglycémie sont moins prononcés ou différents de ceux provoqués par une insuline animale. En cas d'observations fréquentes d'hypoglycémies ou si vous avez des difficultés à les reconnaître, parlez-en avec votre médecin.

Si vous répondez par l'AFFIRMATIVE à l'une des questions suivantes, informez-en votre médecin, pharmacien ou personnel infirmier.

* Etes-vous récemment tombé malade?

* Prenez-vous d'autres médicaments ? Vos besoins en insuline pourront être différents si vous prenez une pilule contraceptive, des corticostéroïdes, des hormones thyroïdiennes, des hypoglycémiants oraux, de l'aspirine, des sulfamides, octréotide, "béta 2 stimulants" (ex.ritodrine, salbutamol, ou terbutaline), certains antidépresseurs ou certains médicaments traitant l'hypertension artérielle ou l'angine de poitrine.

* Avez-vous des problèmes rénaux ou de foie?

* Faites-vous davantage d'exercice que d'habitude ?

* Etes-vous enceinte ou l’envisagez-vous ? Allaitez-vous? Les besoins en insuline diminuent généralement durant les trois premiers mois de grossesse et augmentent ensuite. Si vous allaitez, l’administration de votre insuline devra peut-être être adaptée.

* Le patient est-il un enfant de moins de 12 ans ?

* Vos besoins en insuline pourront aussi varier si vous prenez de l'alcool.

Si vous envisagez de vous rendre à l'étranger, vous devrez aussi en informer de préférence votre médecin, pharmacien ou personnel infirmier. Les différences d'heures entre les pays pourront exiger que les injections et les repas aient lieu à des heures différentes de vos heures habituelles.

Emploi d'Humalog® en cartouche

- **Posologie**

Vous devez normalement injecter Humalog® dans les 15 minutes précédant chaque repas. Votre médecin vous aura avisé du volume exact de l'injection, de son heure et de sa fréquence. Ces consignes vous sont exclusivement réservées. Observez-les à la lettre et rendez vous régulièrement chez votre médecin.

* Tout changement de type d'insuline employée (passage, par exemple d'une insuline humaine ou animale à Humalog®) peut nécessiter un changement de posologie. Si une adaptation posologique est nécessaire, elle peut être faite lors de la première dose ou au cours des premières semaines ou des premiers mois.

* Injectez Humalog® sous la peau. Humalog® peut, si votre médecin vous l'a ordonné, être injecté dans un muscle.

Veuillez vous reporter au dos de la présente notice.

Ce que vous devez savoir à propos d'Humalog® en cartouche

- **Préparation d'Humalog®**

* Humalog® est une solution et il n'est donc pas nécessaire de la mélanger. Vous ne devez utiliser le flacon que s'il a l'apparence de l'eau. Le liquide doit être transparent, incolore et exempt de toutes particules. Vérifiez-le avant chaque injection.

- **Avant d'utiliser votre stylo**

* Lavez-vous tout d'abord les mains. Désinfectez la membrane en caoutchouc de la cartouche.

* **N'utilisez les cartouches Humalog® que dans les stylos injecteurs Becton Dickinson ou Lilly Diapen**.
  Observez les instructions fournies avec le stylo. Insérez la cartouche dans le stylo.

* Réglez la dose à 1 ou 2 unités. Tenez ensuite le stylo, l'aiguille pointant vers le haut et donnez de petites tapes sur le côté du stylo pour que toutes les bulles présentes remontent à la surface. Le stylo pointant toujours vers le haut, appuyez sur le bouton d'injection du stylo Becton Dickinson ou le clip du stylo Diapen. Continuez jusqu'à ce qu'une goutte d'Humalog® s'échappe de l'aiguille. Il peut persister quelques petites bulles d'air dans la cartouche. Ces bulles sont inoffensives, toutefois si la bulle est trop importante, l'injection de votre dose sera moins précise.

- **Injection d'Humalog®**

* Nettoyez soigneusement la peau où vous allez faire l'injection.

* Injectez sous la peau. N'injectez pas directement dans une veine. Ne frottez pas l'endroit où vous venez de faire l'injection. Assurez-vous que vous injectez à une distance d'au moins 1 cm de la dernière injection et que vous observez une "rotation" des emplacements d'injection, comme on vous l'a appris.

- **Après l'injection**

Une fois l'injection terminée, retirez l'aiguille du stylo. Cette opération permet de maintenir Humalog® stérile et empêche les fuites. Elle empêche également tout retour d'air dans le stylo et le colmatage de l'aiguille. **Ne partagez pas vos aiguilles avec qui que ce soit**.

- **Injections ultérieures**

Laissez la cartouche dans le stylo. Avant chaque injection, choisissez 1 ou 2 unités et appuyez ensuite sur le bouton ou sur le clip, le stylo pointant vers le haut jusqu'à ce qu'une goutte d'Humalog® s'échappe de l'aiguille. Avec le stylo Becton Dickinson, arrêtez toute utilisation de la cartouche si le bord du pison atteint ou dépasse la bande de couleur. Vous pouvez observer le volume restant d'Humalog® au moyen de l'indicateur prévu sur le côté de la cartouche. La distance entre chaque repère de l'indicateur représente 10 unités environ. Avec le stylo Diapen, assurez-vous que l'élément bleu du piston peut être observé à travers le regard. Si tel est le cas, le niveau atteint sur la graduation indique le volume d'insuline restant dans la cartouche. Si le volume n'est pas suffisant pour répondre à vos besoins, changez la cartouche.

Ne mélangez aucune autre insuline dans une cartouche d'Humalog®. N'utilisez plus la cartouche une fois vide.

- **En cas d'urgence ou de surdosage** : Si votre glycémie est basse, prenez des préparations glucosées par voie orale ou du sucre, puis consommez des fruits ou des biscuits. Ceci vous permettra fréquemment de maîtriser une hypoglycémie sans gravité, ou un surdosage mineur d'insuline. En cas d'aggravation, si votre respiration est superficielle et si votre peau devient pâle, avisez-en immédiatement votre médecin. Une injection de glucagon peut traiter une hypoglycémie assez grave. Prenez du glucose ou du sucre après l'injection de glucagon. Si vous n'obtenez aucune réaction au glucagon, un traitement hospitalier sera dans ce cas exigé. Demandez à votre médecin des renseignements concernant le glucagon.
Si des hypoglycémies ou des hyperglycémies (voir A et B) ne sont pas traitées, il peut s'ensuivre des céphalées, des nausées, des vomissements, une déshydratation, des évanouissements, un coma voire même le décès du malade.

* Ayez toujours avec vous des seringues et un flacon d'Humalog® supplémentaire, ainsi qu'un stylo et des cartouches, au cas ou vous perdriez votre stylo ou votre cartouche.

* Ayez toujours avec vous un document indiquant que vous êtes diabétique.

* Ayez toujours du sucre avec vous.

Quand vous utilisez votre insuline

Problèmes courants du diabète

A. **Hypoglycémie** ("hypo" = abaissement du sucre dans le sang) signifie qu'il n'y a pas suffisamment de sucre dans le sang, et peut être provoquée par :

* une dose trop élevée d'Humalog® ou d'une autre insuline;
* le fait que vous sautez ou retardez vos repas ou changez de régime alimentaire;
* des exercices ou des activités intenses juste avant un repas;
* une infection ou une maladie (en particulier des diarrhées ou vomissements);
* des besoins différents en insuline,
* une insuffisance rénale ou hépatique en voie d'aggravation.

Les boissons alcoolisées ainsi que certains médicaments sont susceptibles d'influencer votre glycémie.

Les premiers symptômes de l'hypoglycémie apparaissent rapidement et sont :

- fatigue
- nervosité ou tremblements
- maux de tête
- accélération du pouls
- nausées
- sueurs froides

B. Hyperglycémie et acidocétose diabétique

L'hyperglycémie ("hyper" = trop de sucre dans le sang) signifie que vous n'avez pas suffisamment d'insuline. L'hyperglycémie peut être provoquée par le fait que :

- vous n'avez pas pris votre dose d'Humalog® ou d'une autre insuline;
- vous prenez moins d'insuline que la dose prescrite par votre médecin;
- votre alimentation dépasse de beaucoup les limites permises par votre régime alimentaire;

  ou

- vous êtes atteint d'une fièvre, d'infection ou vous êtes en état de stress.

L'hyperglycémie peut entraîner une acidocétose diabétique. Les premiers symptômes se manifestent lentement. Parmi ceux-ci citons les suivants:

- somnolence
- rougeurs au visage
- soif
- absence d'appétit
- odeur acétonique de l'haleine
- sensation de malaise

Les symptômes graves sont une respiration difficile et un pouls rapide.

Consultez votre médecin immédiatement.

C. En cas de maladie

Si vous êtes malade, et plus particulièrement si vous vous sentez malade ou si vous avez des nausées, vos besoins en insuline pourront être différents. Même si vous ne vous alimentez pas normalement, vous avez néanmoins toujours besoin d'insuline. Testez vos urines ou votre sang; et consultez votre médecin.

D. Allergie à l'insuline

Allergie locale : Une allergie locale peut survenir et se manifester par une rougeur, un oedème et des démangeaisons au point d'injection. Cette réaction disparait habituellement en quelques jours voire quelques semaines. Consultez votre médecin si ceci vous arrive.

Allergie générale : Cette allergie à l'insuline n'est pas fréquente. En voici les symptômes:

- éruption généralisée sur tout le corps
- difficultés de respiration
- respiration pénible type asthmatique
- baisse de la tension artérielle
- accélération du pouls
- transpiration

Consultez votre médecin, si ceci vous arrive.

E. Lipodystrophie

Si vous observez un épaississement ou des marques au point d'injection, consultez votre médecin.

Veuillez également consulter votre médecin en cas d'observation d'effets secondaires.

Conditions de stockage d'Humalog®

Conservez les flacons d'Humalog® au réfrigérateur, à une température comprise entre +2° et +8 °C. Ne les laissez jamais à proximité d'une source de chaleur ou en plein soleil. S'il ne vous est pas possible de conserver votre Humalog® au réfrigérateur, vous pouvez les garder à une température inférieure à 30 °C pendant 28 jours maximum. Ne conservez pas votre stylo et votre cartouche en cours d'utilisation au réfrigérateur. Ne laissez pas les médicaments à la portée des enfants. N'utilisez pas votre médicament au-delà de la date limite d'utilisation.

Souvenez-vous: Ce médicament vous est exclusivement destiné. Ne le donn ez jamais à toute autre personne, même si les symptômes sont identiques aux vôtres.

F. Date de rédaction de la notice

Pour toute information, merci de contacter le représentant dans votre pays de Eli Lilly:

Tiedotus Suomessa: Oy Eli Lilly Finland Ab, PL 16, 01641 Vantaa. Tel: 90-85 45 250

Information lämnas i Sverige av: Eli Lilly Sweden AB, Box 30037, 10425 Stockholm. Tel: (0)8 6199450.

Indirizzo per le communicazioni in Italia: Eli Lilly Italia Spa, Via Gramsci 731/733, 50019 Sesto Fiorentino (FI). Tel: (0)55 42571

Kontaktadresse in Österreich: Eli Lilly Ges. m.b.H., Barichgasse 40-42, A-1030 Wien. Tel: 711 78/412.

Kontaktadresse in Deutschland: Lilly Deutschland GmbH, Niederlassung in 61343 Bad Homburg. Tel: 6172 273 426

Dirección de contacto en España: Lilly, S.A. , Avda. de la Industria 30, Poligono Industrial de Alcobendas, Alcobendas, 28100 Madrid. Tel: (1) 6 635 000.

Pessoas a contactar em Portugal: Lilly Farma, Produtos Farmaceticos, LDA, Rua Dr. Antonio Loureiro Borges, 4- Piso 3, Arquiparque- Miraflores, 1495 Alges. Tel: (1) 410 9595

□□□
□□□
□□□
□□□□

Kontakt in België. Contact en Belgique. Kontact im Belgien: Eli Lilly Benelux n.v. -a.g., Rue de l’Etuve 52/1, Stoofstraat, Bruxelles 1000 Brussel. Tel: (02) 548 84 84.

Til brug i Danmark: Eli Lilly Danmark A/S, Thoravej 4, 2400 København NV. Tel: 381 686 00.

Pour toute information contacter en France: Lilly France, 203 Bureaux de la Colline, 92213 Saint-Cloud. Tel: (1) 49 11 34 34

For information in Ireland and the UK: Eli Lilly and Co. Ltd, Dextra Court, Chapel Hill, Basingstoke, Hampshire, RG21 5SY. Tel: (0)1256 315000

Informatie in Nederland: Eli Lilly Nederland BV, Krijtwal 17-23, 3432 ZT, Nieuwegein, Nederland. Tel: 30 60 25 800